

SKIN COSMETIC

PA-27517
(3)

Publication number: JP3204804

Publication date: 1991-09-06

Inventor: ICHIKAWA SHINYA; MATSUDA KATSUJI; TSUCHIYA YORITAKA; IWATA TEIJI

Applicant: MITSUI TOATSU CHEMICALS; HARIMA CHEMICALS INC

Classification:

- International: A61K8/72; A61K8/73; A61K8/72; (IPC1-7): A61K7/00

- European:

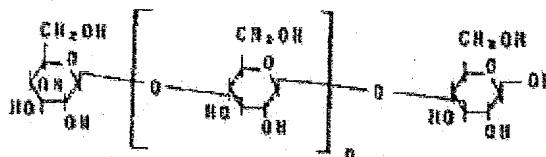
Application number: JP19890344846 19891228

Priority number(s): JP19890344846 19891228

Report a data error here

Abstract of JP3204804

PURPOSE: To obtain a skin cosmetic having excellent humectant, viscosity increasing properties, lubricity and feeling of use with expectable high industrial productivity by blending a specific amount of a beta-1,3-glucan derivative which is solubilized in water by carboxymethylation or salts thereof with other ingredients. **CONSTITUTION:** A skin cosmetic, obtained by blending a water-soluble carboxymethylated derivative prepared by substituting H atoms of OH groups at the 2-, 4- and 6-positions of glucose which is a constituent unit in a water-insoluble beta-1,3-glucan expressed by the formula with CH_2COO^- at 0.3-34% substitution ratio or salts thereof in an amount of 0.01-70.0%, preferably 0.1-10.0% as a humectant active ingredient in the skin cosmetic, having the aforementioned effects and humectant performance comparable to that of hyaluronic acid which is a natural humectant ingredient and excellent in skin roughening preventive effects. The aforementioned skin cosmetic can be provided with high productivity using the readily available natural polysaccharides as a material.



PA-27517
③

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-204804

⑤ Int. Cl.⁵

A 61 K 7/00

識別記号

J

庁内整理番号

9051-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)9月6日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全8頁)

⑭ 発明の名称 皮膚化粧料

⑯ 特 願 平1-344846

⑰ 出 願 平1(1989)12月28日

⑱ 発 明 者	市 川	伸 哉	茨城県つくば市二宮3丁目15番22
⑱ 発 明 者	松 田	勝 二	東京都多摩市鶴牧5丁目26番地9
⑱ 発 明 者	土 屋	順 堂	東京都杉並区下高井戸3丁目3番13
⑱ 発 明 者	岩 田	鼎 治	千葉県船橋市二宮1丁目45番12
⑲ 出 願 人	三井東圧化学株式会社		東京都千代田区霞が関3丁目2番5号
⑲ 出 願 人	ハリマ化成株式会社		兵庫県加古川市野口町水足671番地の4
⑳ 代 理 人	弁理士 若 林 忠		

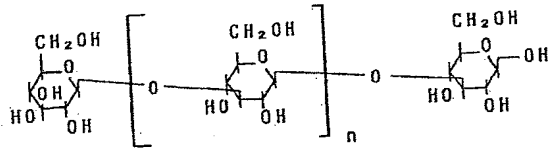
明 細 書

1. 発明の名称

皮膚化粧料

2. 特許請求の範囲

(1) 下記構造を有するβ-1,3-グルカンにおいて、



構成単位であるグルコースの2位、4位及び6位の水酸基の水素原子を置換基 $-\text{CH}_2\text{COO}^-$ によって、置換率0.3~34%の割合で置換して得られるカルボキシメチル化誘導体又はその塩を0.01~70.0%含有することを特徴とする皮膚化粧料。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はカルボキシメチル化によって誘導した水溶性β-1,3-グルカン及びその塩を含有した新規化粧料に関するものである。

(従来の技術)

人間の皮膚からは絶えず水分が蒸発しており、生理的には皮膚内部の天然保湿因子(NMF = Natural Moisture Factor)や皮膚表面の皮脂によって適度な水分量を保持している。一方、人間は加齢とともに皮膚の水分保持能力が低下し、皮膚表面の肌荒れが起こり易くなりみずみずしさを保つことが困難となる。

そこで従来から皮膚表面における水分保持を図ることを目的にソルビトール、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール等の保湿剤が化粧料に配合されてきたが、これらのものはそれなりの効果は上げたものの吸湿性に由来するべたつき感があり問題となっていた。

一方、天然保湿剤としてヒアルロン酸を化粧品に配合して皮膚の水分保持を図ることが近年行われてきている。ヒアルロン酸はそれ自体人間の皮膚結合組織や関節部に存在し、水分のコントロールや潤滑等に寄与していることがわかっており、加齢に伴いこれらの部位より減少することから、

老化とのかかわりが深いことが示されている。従って、こうした観点からも失われていくヒアルロン酸を化粧品に配合し、皮膚の潤いを保とうとするのは皮膚生理学的にも有効だと思われる。しかし、ヒアルロン酸の製造法としては鶏冠からの抽出や、*Streptococcus* 属等の微生物の発酵生産（赤坂日出道ほか：J. Soc. Cosmet. Chem. Japan, 22 (1), 35 (1988)）によるものが知られているが、これらは収率上あるいは精製工程にコストを費やすため、今なお単価が非常に高いものとなっている。

ヒアルロン酸の保湿性能は分子内の水酸基、カルボキシ基、アミノ基及び溶液中特有の高次構造に基づくものとされるが、一方入手容易な天然多糖体を素材として用い、化学修飾を施し適当な官能基を導入することでヒアルロン酸同様の保湿性能を持つ化合物を得ようとする試みがある。例えば、カルボキシメチル化キチン又はキチンサルフェートの化粧品（特開昭59-1064097）があるが、保湿性に関してはヒアルロン酸に比べ低いも

$-\text{CH}_2\text{COO}^-$ によって置換率 0.3~34% の割合で置換して得られるカルボキシメチル誘導体又はその架橋処理化合物を0.01~70.0%、好ましくは0.1~10.0%含有することを特徴とする。ここで、本発明では β -1,3-グルカン为原料として使用するが、天然に β -1,3-グルカンとして知られるほとんどのものが β -1,6-結合の側鎖を若干有していることが知られており、特許請求範囲を含め β -1,3-グルカンの語は本発明の本質に影響を及ぼさない範囲において少量の β -1,6-結合を含む実質的な β -1,3-グルカンを含むものとする。

本発明で使用される水不溶性 β -1,3-グルカンとしては、 β -1,3-グルカンの構造をもつものであればどのようなものでも利用できるが、例えば原生動物ユーグレナ（*Euglena*）が細胞内に生産するパラミロン（*Paramylon*）、アルカリゲネス（*Alcaligenes*）属又はアグロバクテリウム（*Agrobacterium*）属の菌が生産するカードラン（*Curdian*）、生薬茯苓に含まれるバキマン

のとされる。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明は、天然多糖体を素材とし、適当な官能基を導入することによって優れた保湿性、滑性、増粘性、水溶性を有し、天然保湿成分のヒアルロン酸同様の保湿性能を持った化合物を高い生産性で得る方法を提供するものである。また、その保湿有効成分と含有する皮膚化粧料を提供するものである。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者等は上記の問題点を解決すべく天然多糖体及び化学修飾法について鋭意研究探索の結果、水不溶性 β -1,3-グルカンに対しカルボキシメチル化を施し、又はその生成物に架橋処理を加えた水溶性 β -1,3-グルカン誘導体が優れた保湿性、粘性、潤滑性、使用感を有することを見出し本発明に至った。

すなわち、本発明の皮膚化粧料は、 β -1,3-グルカンにおいて、構成単位であるグルコースの2位、4位及び6位の水酸基の水素原子を置換基

（*Pachyman*）、褐藻類の成分であるラミナラン（*Laminaran*）、あるいは酵母細胞壁成分であるグルカン等が挙げられるが、そのうち産業上大量生産性が見地から微生物発酵生産による生産性に優れたパラミロン、カードランが原料として優れている。

β -1,3-グルカンのカルボキシメチル化合物は、一般に水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ溶液中でモノクロル酢酸を添加し、常温ないし50℃以下で加温することで得ることができる。また、カルボキシメチル化によって水溶性となった β -1,3-グルカン誘導体は保湿性、潤滑性、粘性の向上を計るために必要に応じて周知の架橋剤を用いて架橋化合物を得ることも出来る。架橋処理は、例えばエピクロルヒドリンを β -1,3-グルカン又はその誘導体のアルカリ溶液中に添加し、40ないし60℃の範囲で加温することで行うことができる。カルボキシメチル化反応又は架橋化反応において加温条件で反応を進行させると短時間で反応が終了に達するが、過剰な反

応温度、処理時間を与えると反応液が褐変するので、この点に注意する必要がある。この場合の架橋剤とは基本的に2官能性以上の物質であり、ジカルボン酸類、ジアルデヒド類、ジグリシジル類等が挙げられ、例えば前に述べたエピクロロヒドリン等も含まれる。すなわち、本発明で云うところの保湿性の発現は β -1,3-グルカンの種々の化学修飾体を比較した結果、基本的にカルボキシメチル化誘導体が優れていることがわかり、又修飾にあたらなかった残余の水酸基に架橋処理等の二次修飾を与えて種々の機能を増強及び付与出来る可能性も示唆している。

以下に実施例等により具体的に述べる。

〔製造例1〕パラミロンの製造

多糖体原料となるパラミロンは、以下に述べる方法で製造した。ユーグレナ グラシリス (*Euglena gracilis*) 株を前培養培地 (第1表) 5 ml を含む試験管に植菌し28℃において3日間振とう培養した。ついで、培養液を前培養培地 100ml を含む坂口フラスコに植菌し28℃において

60時間振とう培養した。得られた培養液を本培養培地 (第2表) 1.2 Lを含む2 Lジャーファーマンター中でグルコース及び硫酸より成る栄養液をpHコントロール用の水酸化ナトリウム溶液に一定比で同時流加し、培地グルコース濃度を2%以内に制御しながら通気量 0.85vvm、pH制御 4.5、回転数 300rpm、温度28℃の条件で60時間培養を行った。ここで得られる培養液から遠心分離機にて菌体を集め、水2 Lに再懸濁し350 kg/cm²の圧で高圧乳化機にかけ細胞を破砕した。その後で遠心分離機にかけて下層の白色グルカン層を回収した。さらにラウリル硫酸ナトリウムの1%水溶液2 Lに懸濁して100℃で60分間攪はんして脂質及びタンパクを除去した。次いでこれを遠心分離、水洗を繰り返し、アセトン中で分散脱水した後、乾燥させ純度99.8% (フェノール硫酸法) より成るパラミロンの白色粉末30 gを得た。ここで得られたパラミロンの平均分子量はマナーズ法 (Manners et al., 1971) により約52000と判定された。

第1表

グルコース	25.0g
ペプトン	5.0g
(NH ₄) ₂ HPO ₄	1.2g
KH ₂ PO ₄	0.5g
CaCO ₃	0.2g
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0.5g
Na ₂ EDTA	50.0mg
FeSO ₄ (NH ₄) ₂ SO ₄ ·6H ₂ O	50.0mg
MnSO ₄ ·4~5H ₂ O	18.0mg
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	25.0mg
ビタミンB ₁	2.5μg
ビタミンB ₁₂	5 μg
(培地1 L 当り / pH 4.5)	

第2表

グルコース	15.0g
(NH ₄) ₂ SO ₄	2.0g
KH ₂ PO ₄	0.5g
MgSO ₄ ·7H ₂ O	0.5g
CaCO ₃	0.2g
Na ₂ EDTA	50.0mg
FeSO ₄ (NH ₄) ₂ SO ₄ ·6H ₂ O	50.0mg
ZnSO ₄ ·7H ₂ O	25.0mg
ビタミンB ₁	5.0mg
ビタミンB ₁₂	10 μg
コーンスティープリカー	0.5g
綿実油 (消泡剤)	0.5g
(培地1 L 当り / pH 4.5)	

〔製造例2〕カルボキシメチル化パラミロン

(CMP) の製造

パラミロン 5.0g をとり、2 N 水酸化ナトリウム溶液100ml に溶解した。このアルカリパラミロン溶液にモノクロル酢酸6.00g を加え、45℃で20時間攪拌しカルボキシメチル化反応を行った。

4 N 酢酸を加え中和し、次いでこの溶液を3倍容エタノール中に加え沈澱を生成させ70%エタノールで洗浄後凍結乾燥により、白色綿状、水溶性のCMP 4.1gを得た。この一部を取り出し酸を遊離させ中和滴定法で置換率(全OH基に対する置換基の比率)を求めると3.0%であった。

バラミロン、CMPの臭化カリウム錠剤法による赤外吸収スペクトルを取ると第1図及び第2図のようになった。 890cm^{-1} 付近に共通して見られる吸収は β -グルカンの特徴を示しており、CMPの 1600cm^{-1} 付近に見られる吸収は化学修飾によって誘導したCOO⁻基に由来するものと考えられる。

〔製造例3〕カルボキシメチル化バラミロン架橋物(ECL-CMP)の製造

製造例2と同様にバラミロンを原料としてカルボキシメチル化反応を行い、この反応後にエピクロルヒドリン1.58gを加え60℃で2時間攪拌し、次いで200mℓの水を加えた後に4N酢酸を加え中和した。次いでこの溶液を3倍容エタノール中に

ECL-CMPd、ECL-CM-TAKdを調製した。

〔処方例(1)：化粧水(主として保湿効果を目的として配合)〕

変性エタノール	10.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
ECL-CMP	0.5 ~ 1.5
香料	微量
POE(10)ノニルフェニルエーテル	適量
バラオキシ安息香酸メチル	0.1
精製水	で
全量100	とする。

〔処方例(2)：特殊化粧液(保湿、感触改良、増粘剤として配合)〕

変性エタノール	5.0
グリセリン	20.0
1,3-ブチレングリコール	20.0
ECL-CM-TAK	1.0 ~ 3.0
香料	微量
POE(10)ノニルフェニルエーテル	適量

加え沈澱させた。この沈澱を濾過により回収し、300mℓの水に再溶解し再び3倍容エタノール中に加え沈澱を生成させ70%エタノールで洗浄後凍結乾燥により、白色綿状のカルボキシメチル化バラミロン架橋物(ECL-CMP) 5.2gを得た。

〔製造例4〕カルボキシメチル化カードラン架橋物(ECL-CM-TAK)の製造

試薬のカードラン(和光純薬) 5.0gをとり、実施例2と同様にカルボキシメチル化及び架橋反応を行い、精製、乾燥を行って、カルボキシメチル化カードラン架橋物(ECL-CM-TAK) 5.5gを得た。

次に上述した水溶性カルボキシメチル化 β -1,3-グルカン架橋物の処方例を示す。

〔対照例〕脱塩物の製造

製造例3で調製したECL-CMP及び製造例4で調製したECL-CM-TAKは若干の塩(酢酸ソーダ)を含んでいる。そこで、これらの試料の1%水溶液をアシライザーG10(旭化成工業)により脱塩処理し、脱塩液を凍結乾燥して

バラオキシ安息香酸メチル	0.1
精製水	で
全量100	とする。

〔処方例(3)：乳液(主として乳化安定剤として配合)〕

トリ(カプリル、カプリン酸)グリセリド	3.0
ショ糖脂肪酸エステル	1.5
モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット	0.7
POE(20)ベヘニルエーテル	1.2
メチルポリシロキサン	0.2
ベヘニルアルコール	2.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
バラオキシ安息香酸プロピル	0.1
バラオキシ安息香酸メチル	0.2
香料	適量
ECL-CM-TAK	2.0 ~ 5.0
精製水	で
全量100	とする。

〔処方例(4) : 美白用粉末化粧品(用時調製タイプで化粧水と混合して使用する。保湿効果を目的として配合)〕

CMP	15.0
アラントイン	1.0
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3.0
マンニトール	で
全量100とする。	

〔実施例1〕使用感の試験

CMP、ECL-CMP、ECL-CM-TAK及びヒアルロン酸(HA-SI)各々の1%水溶液に対する使用感をパネルテストによりブラインドで比較した。ヒアルロン酸特有の「ヌルリ」とした感触や、使用後の「シットリ」感や、その持続性についての評価結果は各試料に有意差が認められず、これらカルボキシメチル化 β -1,3-グルカンが使用感において充分ヒアルロン酸に匹敵することが示された。

〔実施例2〕保湿性試験、

CMP、ECL-CMP、ECL-CMPd、

また相関係数 γ は

$$\gamma = \frac{\sum T \cdot y - \frac{\sum T \cdot \sum y}{n}}{(\sum T^2 - \frac{(\sum T)^2}{n}) \times (\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n})}$$

直線の傾きの大小で保湿性を見たところ、ECL-CMPとECL-CM-TAKがヒアルロン酸と同等又はそれ以上、又一般の保湿剤に比べた場合は充分これらを上回る保湿効果を示した(第3表)(第3図)。

各修飾物で複製する塩である酢酸ソーダの脱塩物について非脱塩物に比べると若干保湿性能が低下することが示されており、これらの保湿性は若干の塩類の存在により相乗効果が期待出来ること が示された。

非架橋物(CMP)については一般の保湿剤に比べ有意な保湿性能を示したものの架橋物と比べると低かった。

ECL-CM-TAK、ECL-CM-TAKd及び対照試料として天然ヒアルロン酸(HA-SI)各0.1%水溶液、又一般的に使用されてきた保湿剤としてグリセリン、1,3-ブチレングリコール(1,3-BG)、ピロリドンカルボン酸ソーダ(PCANa)の各5%水溶液、及びブランクとして精製水を用いて保湿性能試験を行った。各試料液をミニシャーレに正確に秤り38.0~40.0℃、45~50%RHの恒温槽に保存し経時的重量変化を測定し水分減少率を求めた測定データを統計処理すると、 $y = a + b(T)$ の回帰直線に高い相関性($r = 0.999$)で一致した。ここで

y : 水分減少率(%)

T : 経過時間(時間)

a 及び b は次のように表される係数である。

$$a = \bar{y} - b \bar{T}$$

$$b = \frac{\sum T y - \frac{\sum T \cdot \sum y}{n}}{\sum T^2 - \frac{(\sum T)^2}{n}}$$

第3表

(%)

SAMPLE \ (hr)	1	2	3	4	20	24	(b) *
CMP	4.7	6.3	9.5	12.7	63.4	76.0	3.168
ECL-CMP	4.2	6.8	9.4	12.0	53.7	64.1	2.605
ECL-CMPd	6.2	9.1	11.9	14.7	60.0	71.3	2.827
ECL-CM-TAK	4.1	6.9	9.7	12.5	57.2	68.3	2.791
ECL-CM-TAKd	4.8	7.8	10.7	13.7	60.7	72.5	2.943
HA-SI	4.9	7.8	10.6	13.5	59.5	71.0	2.874
Glycerin	5.8	7.4	11.1	14.8	75.9	88.6	3.691
1,3-BG	6.1	7.2	13.3	16.9	71.7	88.6	3.585
PCA-Na	5.5	9.2	12.9	16.6	76.0	90.8	3.711
Water	6.0	9.8	13.6	17.5	78.7	94.0	3.829

* 回帰直線式の $y = a + b(T)$ 中の b で直線の傾きを表す係数

〔実施例3〕2種の保湿剤の併用における保湿効果

次にミニシャーレにECL-CMP、ヒアルロン酸、ECL-CM-TAKの各々の0.1%水溶液とグリセリンの配合比が1:1となるように調整した溶液を用いて同様の条件の下でこの水分減

少率を求めたところ24時間後の水分減少率は次のようになった。

ECL-CMP > ヒアルロン酸 HA-SI >
39.7% 38.3%

ECL-CM-TAK
37.2%

以上の結果、グリセリンとの併用においてもカルボキシメチル化 β -1,3-グルカン架橋物がヒアルロン酸にほぼ匹敵する保湿能力を示した。

〔実施例4〕角質水分保持性能

ヒトの前腕屈側部中央に約2cmの円を描き、その上にCMP、ECL-CMP、ECL-CMPd、ECL-CM-TAK、ECL-CM-TAKd及びヒアルロン酸ナトリウムの各1.0%水溶液、グリセリン、1,3-BG、PCA-Naの各5%水溶液を一定量塗布し、10秒後に軽くふきとりIBS社製の表皮角層水分量測定装置(SKICON-200)によって経時的に測定した(第4表)。角質保湿性ではヒアルロン酸が最も優れた結果を示したが、カルボキシメチル化 β -1,3-グルカン

用することができる。

さらに該化合物の素材である β -1,3-グルカンを微生物発酵生産によって得ることが出来るので産業上の高生産性が期待できる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、パラミロンの、第2図はCMPの各々臭化カリウム錠剤法による赤外吸収スペクトルを示す。

第3図は、実施例2の保湿性試験において各試料の水分減少率を示す係数(b)の逆数を水分保持率とし、精製水の水分保持率に対する各試料の相対水分保持率を示したものである。相対水分保持率は次式により算出した。

$$\text{相対水分保持率 } X = \frac{1/b(x)}{1/b(w)}$$

b(x) : 各試料の水分減少率

(第3表(b))

b(w) : 精製水の水分減少率

(第3表(b))

誘導体では一般の保湿剤を上回る角質水分保持性能を示した。

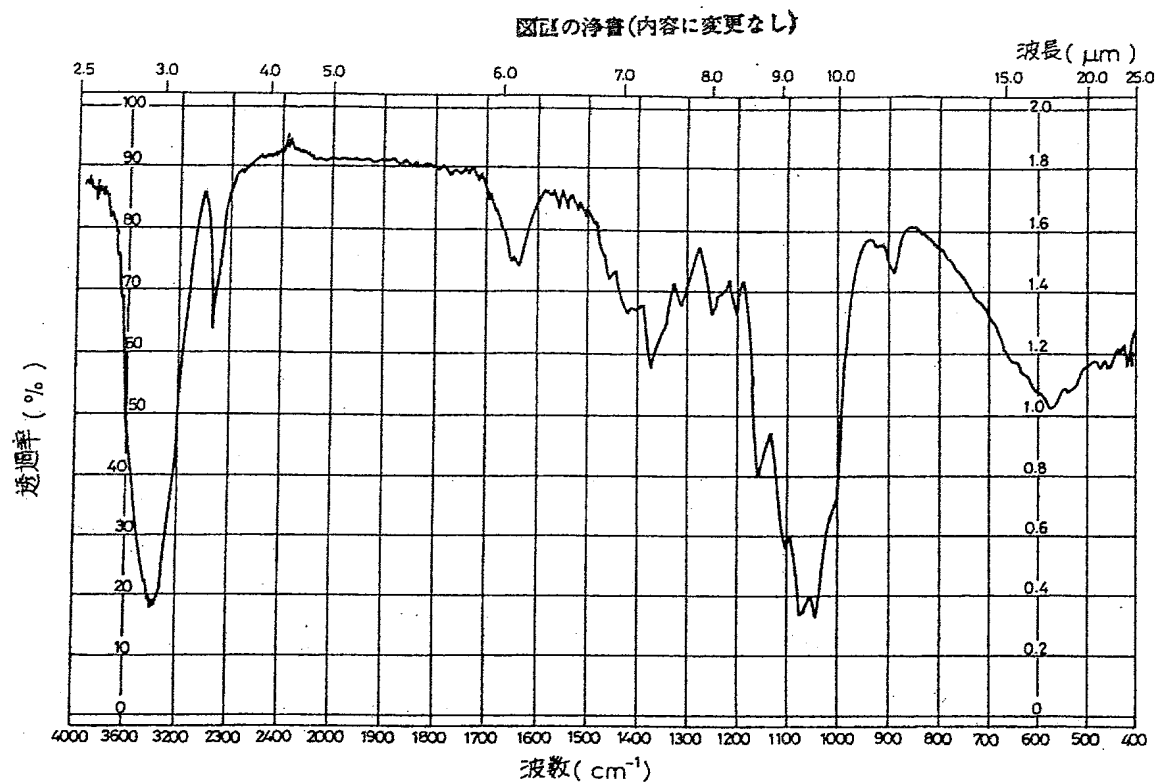
第4表

(mg)

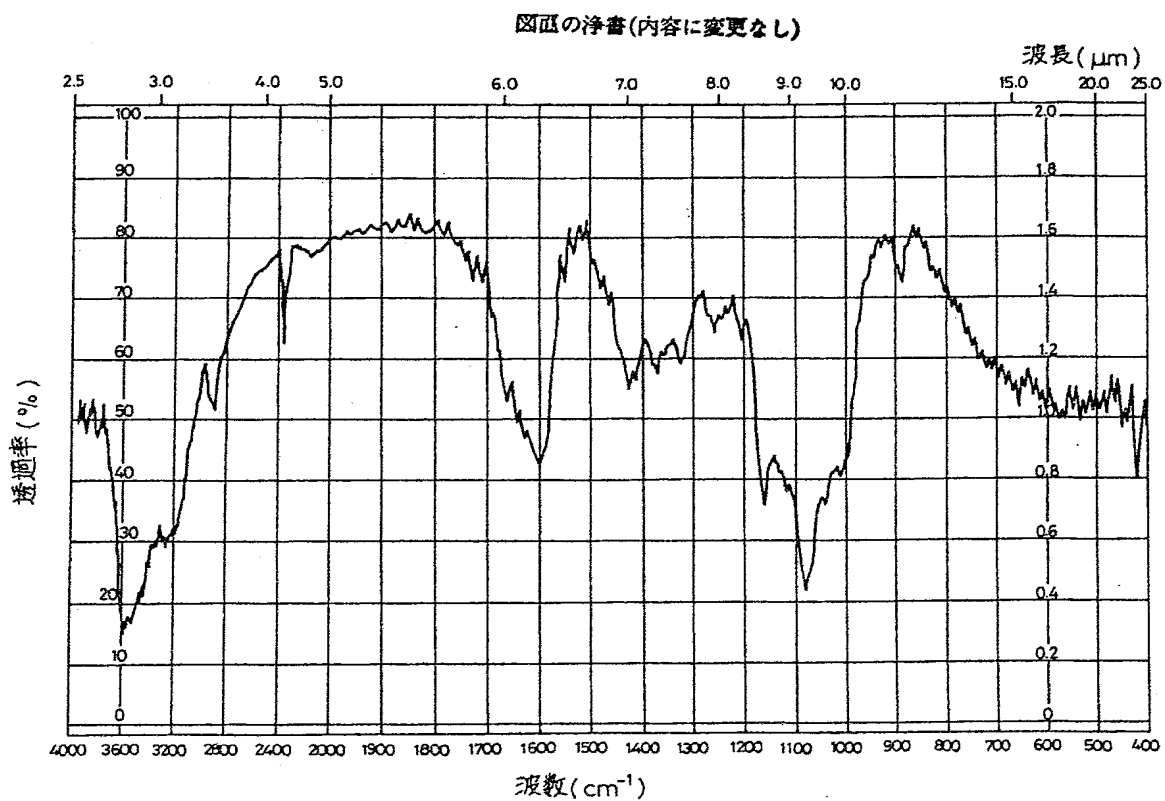
SAMPLE \ (min)	1	5	10	15	20
CMP	159.0	10.2	4.9	0	—
ECL-CMP	142.0	7.3	4.1	0	—
ECL-CMPd	155.7	6.1	3.2	0	—
ECL-CM-TAK	159.8	7.0	3.9	0	—
ECL-CM-TAKd	170.3	6.7	3.5	0	—
HA-SI	119.7	9.5	6.0	5.6	0
Glycerin	172.3	18.7	0	—	—
1,3-BG	191.3	19.1	0	—	—
PCA-Na	200.9	8.8	0	—	—
Water	211.6	0	—	—	—

〔発明の効果〕

本発明による β -1,3-グルカンのカルボキシメチル化誘導体及びその架橋処理化合物は水に可溶であり、また優れた保湿性、滑性、増粘性を有し、肌荒れ防止の皮膚化粧料の有効成分として利



第 1 図



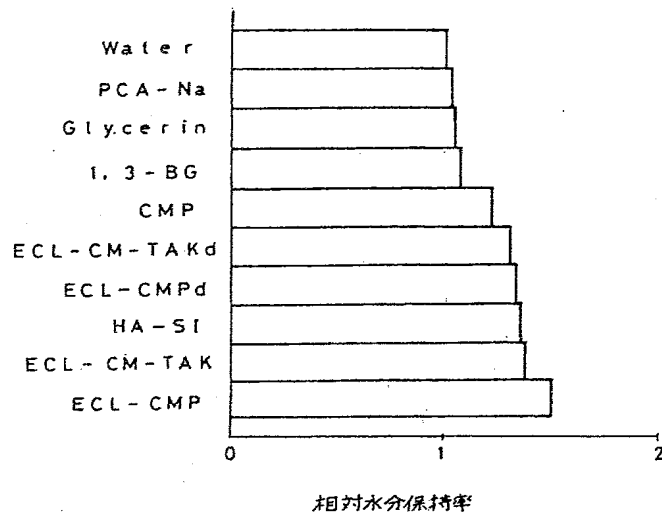
第 2 図

特開平3-204804 (8)

手続補正書 (方式)

平成 2 年 5 月 14 日

特許庁長官 殿



第 3 図

1. 事件の表示

平成 1 年 特許願 第 344846 号

2. 発明の名称

皮膚化粧品

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
(312) 三井東圧化学株式会社
(ほか 1 名)

4. 代理人

住所 東京都港区赤坂 1 丁目 9 番 20 号
第 16 興和ビル 8 階
氏名 弁理士 (7021) 若 林 忠
電話 (585) 1882



5. 補正命令の日付

発送日: 平成 2 年 4 月 24 日

6. 補正の対象

図 面

7. 補正の内容

願書に最初に添付した図面、第 1 図および第 2 図
の浄書・別紙の通り (内容に変更なし)

